Über die agglutinierende Wirkung des Serums Tuberkulöser auf Typhusbakterien und Tuberkelbazillenemulsion.

Inaugural-Dissertation

verfasst und der

hohen medizinischen Fakultät

der

K. b. Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

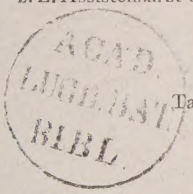
Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt von

Fritz Bredow

z. Z. Assistenzarzt der Dr. Bockenheimerschen Klinik in Frankfurt a. M.-Sachsenhausen

gebürtig aus Vietz bei Landsberg a. W.



Tag der mündlichen Prüfung: 30. Oktober 1907.

Erlangen.

K. B. Hof- und Universitäts-Buchdruckerei von Junge & Sohn.

1907.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Würzburg.

Referent: Herr Professor Geh. Rat Dr. von Leube.

Dekan: Herr Professor Geh. Hofrat Dr. Hofmeier.

Meinen lieben Eltern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507204_0099

R. Stern (13) hat durch seine Arbeiten bewiesen, daß heutzutage die Agglutination von Typhusbakterien durch menschliches Serum im Verhältnis von unter 1 : 50 als sicheres Zeichen einer Infektion mit Typhusbakterien nicht mehr angesehen werden kann.

Wie ich noch unten erwähnen werde, war es nicht Stern allein, der gezeigt hat, daß das Blutserum eines Organismus, der von einem bestimmten Bazillus inficiert ist, agglutinierende Wirkung nicht nur gegenüber dieser Bazillenart, sondern auch verwandten Bazillen gegenüber erlangt.

Weiterhin ist bewiesen worden, daß durch das Blut Ikterischer Typhusbakterien agglutiniert werden können. Die ersten Untersuchungen hierüber greifen auf Grünbaum (3) zurück. Derselbe beobachtete, daß das Blutserum bei Gelbsucht eine auffallende intensive agglutinierende Wirkung auf Typhusbakterien habe. Während aber Grünbaum nur in bis 16facher Verdünnung positive Resultate bei allen darauf untersuchten Fällen bekam, kamen andere zu bedeutend höheren Werten. Über diese Untersuchungen kommen hauptsächlich die Arbeiten von Köhler (5), Eckhardt (2), Zupnik (16), Megele (11), R. Stern (13), Joachim (4) und Lüdke (7) in Betracht. Lüdke fand zum Beispiel, daß von 32 Ikterischen 11 im Verhältnis von 1 : 50 und darüber agglutinierten. Diese Eigenschaft wird von ihm weniger durch den Übertritt von Galle in

das Blut als durch eine bakterielle Infektion erklärt. Besonders zu erwähnen wären hier noch 3 Fälle, von denen einer von Rostoski (14) und zwei von Eckhardt (2) beobachtet wurden. Ersterer fand bei einem Icterus catarrhalis noch bei einer Verdünnung von 1:1000 eine intensive Agglutination. Eckhard beschreibt zwei Fälle von Icterus bei Weilscher Krankheit, die ebenfalls das Agglutinationsverhältnis von 1:1000 zeigen.

Daß auch andere Erkrankungen hohe agglutinierende Wirkung zeigen können, beweist der von Lommel (8) beschriebene Fall von Puerperalfieber. Während hier die Diagnose anfangs mehr für Sepsis sprach, so entschied doch die stark positive Gruber-Widalsche Reaktion (1:80) zu Gunsten eines Typhus abdominalis. Der ad exitum gekommene Fall zeigte aber, daß es sich doch um eine Sepsis puerperalis gehandelt hatte.

Von Kasel (6) werden ferner 2 Fälle angegeben, von denen der eine sicher als eine einfache croupöse Pneumonie, der andere mit ziemlicher Sicherheit als ebensolche mit zentralem Sitz diagnostiziert wurde. In beiden Fällen trat Agglutination von 1:50 ein. Typhus wurde im ersten Falle vor 18 Jahren, im zweiten nie durchgemacht.

Während nun die Beobachtungen alle beweisen, daß durch andere Krankheiten ein relativ hohes Agglutinationsvermögen erzeugt wird, hat man anderseits gefunden, daß auch das Blut Gesunder nicht selten dieselbe verhältnismäßig hohe Agglutinationskraft auf Typhusbakterien haben kann.

In allen angeführten normalen wie pathologischen Fällen besteht jedoch eine Inkonstanz in dem Auftreten der Agglutinationsverhältnisse, die dieselben bei der Stellung der

Diagnose für die entsprechenden Krankheiten wertlos mächt, dagegen zu einer Erschwerung der Stellung der Diagnose Typhus in gegebenen Fällen führen kann.

Mit der Frage, ob das Serum Tuberkulöser Einfluß auf Typhusbakterien habe, beschäftigte sich G. Marini (10) und fand, daß dasselbe keine agglutinierende Wirkung äußere, allenfalls eine schwächere als auf den Tuberkelbazillus.

Anlaß zu meiner Arbeit gab ein Fall der medizinischen Klinik des Juliusspitales zu Würzburg, dessen klinische Diagnose Typhus abdominalis lautete. Diese Diagnose schien um so richtiger, als die Gruber-Widalsche Reaktion eine Agglutinationshöhe von 1 : 100 ergab. Der Sektionsbefund dagegen ergab völlig einwandfrei, daß es sich um Miliartuberkulose handele.

Es sind also auch durch das Agglutinationsverhalten der Miliartuberkulose gegenüber den Typhusbakterien Schwierigkeiten für die sichere Stellung der Diagnose Typhus abdominalis oder Miliartuberkulose entstanden.

Die Krankengeschichte dieses Falles ergab nun Folgendes:

„A. H. eine Frau von 32 Jahren gab an, in ihrer Jugend Scharlach und Masern gehabt zu haben, sonst nie ernstlich krank gewesen zu sein. Tuberkulose war anamnestisch nicht nachweisbar. Etwa seit dem 25. April 1905 war Patientin bettlägerig krank, nachdem sie schon 8 Tage vorher über Frösteln und Übelkeit zu klagen hatte. Dazu traten dann starkes Kopfweh, Appetitlosigkeit und Schwäche, so daß sich Patientin ins Bett legen mußte. Am 4. Mai 1905 suchte sie das Spital auf. Husten, Auswurf waren nicht vorhanden gewesen. Appetit war schlecht, der Durst vermehrt. Erbrechen bestand nicht. Stuhlgang war angehalten, nur

jeden zweiten Tag, früher regelmäßig täglich. Wasserlassen war normal. Menses waren regelmäßig. Kopfschmerzen waren heftig, dagegen bestand kein Schwindelgefühl.

Der Status praesens war bei der Aufnahme ein folgender am 4. Mai 1905: Graziler Körperbau, schlecht entwickelte Muskulatur, reduziertes Fettpolster, anämisches Aussehen, leichte Kyanose. Keine Drüsenschwellungen, keine Exantheme, keine Ödeme. Lungen: Spitzenschall beiderseits hell und voll. Untere Lungengrenzen hinten beiderseits procesuss spinosus des XII. Brustwirbels, gut verschieblich. In den abhängigen Partien Rasseln, besonders links. Herz: Grenzen normal, Spitzenstoß im IV. Interkostelraum innerhalb der Mamillarlinie. Töne rein. Puls sehr weich, leicht unterdrückbar. Milz: deutlich vergrößert, palbabel. Zunge: ohne Belag. Fauces: mit trokenem Schleim belegt. Sensorium war frei. Patellarreflexe: nicht auszulösen. Pupillarreflexe normal. Der Urin ergab eine starke Diazoreaktion, wenig Eiweiß. Die Gruber-Widalsche Reaktion zeigte sehr deutliche Agglutination im Verhältnis von 1 : 100 für bacterium typhi. Gleich nach dem Eintritt in das Spital wurde ein typhusähnlicher Stuhl entlehrt.

Befund am 5. Mai 1905: Auf der Lunge heute reichliches Rasseln und Knistern, besonders auch rechts vorn. Andeutung von Bronchialatmen an mehreren Stellen. Starke Kyanose und Dyspnoe. Puls schlecht.

Befund am 6. Mai 1905: Die Infiltrationserscheinungen auf der Lunge haben nachgelassen, doch noch immer deutliches Knistern an mehreren Stellen.

Am 7. Mai 1905 tritt ganz plötzlich der exitus letalis ein.

Die klinische Diagnose hatte zwischen Miliartuberkulose und Typhus geschwankt. Trotz der Dyspnoe, die mehr für Miliartuberkulose sprach, wurde sie schließlich hauptsächlich wegen des Ausfalls der Gruber-Widalschen Reaktion auf Typhus abdominalis gestellt. Während also die klinische Diagnose lautete: Typhus abdominalis; Tumor lienis, Degeneratio infectiosa hepatis, cordis, renum; Infiltratio pneumonica praecipue dextra, ergab die Sektion folgende pathologisch-anatomische Diagnose: Tuberculosis miliaris acuta pulmo-

num; Tubercula miliaria capsulae lienis et pleurae; Tumor lienis inflammatorius; Hepatitis et Nephritis parenchymatosae; Myodegeneratio cordis; Inflammatio glandularum mesenteriarium modica; Hyperaemia cerebri; Infiltrationes pneumonicae per parenchyma dispersa lobi superioris dextri usque ad granditudinem lentis; Cicatrices lobi superioris pulmonis utriusque tuberculosae.

Um nun ganz sicher zu gehen und um eine latente Typhusinfektion auszuschließen, wurde etwa 20 Stunden post mortem die bakteriologische Untersuchung der Milz und Blutes vorgenommen: Die Milz wurde nach Entnahme aus der Leiche mit einem sterilen Messer aufgeschnitten, die Platinöse von dieser so gewonnenen Schnittfläche aus in das Gewebe eingestochen und von der so erhaltenen Flüssigkeit folgende Kulturen angelegt: I. Plattenkulturen auf Agar und Gelatine. II. Ausstriche auf 3 Agarplatten und 2 Platten mit Drigalski und Conradi-Nährboden. Hierbei gingen im Laufe von zirka 4mal 24 Stunden nur wenige Keime auf: nämlich Coccen, Stäbchen, die schon makroskopisch sichtbar andere Kolonien als Typhus bildeten und 4 Stäbchenkolonien von typhusähnlichem Aussehen. Letztere 4 Kolonien wurden in Traubenzuckerbouillon gezüchtet und bildeten sämtlich Gas. Typhus war also auszuschließen, es konnte höchstens Paratyphus vorliegen. Jedoch zeigte sich bei weiterer Untersuchung, daß 2 Stäbchenkolonien Gram positiv waren. Das 3. Stäbchen wuchs auf Bouillon ganz anders als Typhus und Paratyphus, und nur das 4. Stäbchen erwies sich als Gram negativ, zeigte deutliche Beweglichkeit und wuchs in Bouillon ähnlich den Typhusstämmen und ihren Verwandten. Es wurde

dieses Bakterium gezüchtet, es verflüssigte jedoch die Gelatine nicht. Es kam also nun hauptsächlich Coli- oder Paratyphus in Frage. Da es aber Milch zur Gerinnung brachte, so war Paratyphus auch auszuschließen.

Auf den Gelatineplatten wuchsen ebenfalls mehrere Kolonien, welche aber absolut typhusunähnlich waren, bis auf eine Kolonie, die sich als Bakterium coli erwies. — Auf Drigalski sowie auf Agarausstrichen wuchs nichts.

Außerdem wurden auch vom Blute Kulturen angelegt, auf denen viele Kolonien aufgingen, darunter auch ein Stäbchen, welches aus Zucker kein Gas bildete, jedoch Gram positiv war. Auch das Verhalten bei der Agglutination sprach in allen Fällen nicht für Typhus.

Es sei noch erwähnt, daß auch Blutausstriche und Ausstriche von der Milz auf Tuberkelbazillen mit negativem Erfolg gefärbt wurden.

Ein zweiter Fall, bei dem die Gruber-Widalsche Reaktion den Ausschlag für Typhus gab, wurde auf der inneren Abteilung des städtischen Krankenhauses zu Barmen beobachtet. Herr Dr. Lüdke stellte mir in liebenswürdigster Weise die Krankengeschichte dieses Falles zur Verfügung:

E. S., ein Mann von 37 Jahren, seiner Beschäftigung nach Fabrikarbeiter, erkrankt plötzlich zirka 2 Wochen vor seinem Eintritt in das Spital mit Durchfällen (zirka 8mal täglich, dünnflüssig, gelb), intensiven Leibschmerzen, hohem Fieber, zuletzt Benommenheit mit Delirien, keinem Husten und Auswurf, keinen Roseolen, keinem Herpes. Bei Eintritt in das Spital war der Status praesens ein folgender: Abgemagerter Mann, Drüsen, Exantheme, Ödeme nicht vorhanden. Lungen: hinten unten rechts Schallverkürzung und ganz leises Rasseln. Dasselbe bleibt im Verlauf der Beobach-

tung bestehen. Herz: ist nach rechts um eine Querfingerbreite verbreitert. Die Töne sind rein. Der Puls ist sehr beschleunigt, schwach regelmäßig. Milz: mäßig vergrößert. Abdomen: ist etwas eingezogen, keine Roseolen vorhanden, überall scheinbar — Patient ist benommen — druckempfindlich; Stuhl — läßt er unter sich gehen — erbsenbreiig, kein Blut enthaltend. Zunge: hindeutend auf Typhus. Im Urin eine Spur Albumen. Diazoreaktion stark. Leukozyten 8600. Blutagarplatten ohne Kolonien.

Klinische Diagnose: Typhus abdominalis. Pathologische anatomische: Miliartuberkulose. Mit Behrings Tb emulsion ist die Agglutination von 1:15 schwach positiv. Gruber-Widalsche Reaktion auf Typhus 1:100 zeigt vollständige Häufchenbildung, Paratyphus A u. B. keine Agglutination bei 1:50.

Einen dritten Fall möchte ich hier anschließen, der in dem Friedrichstädtischen Krankenhaus (Prof. Dr. Rostoski) in Dresden beobachtet wurde. Die Krankengeschichte dieses Falles ergibt Folgendes:

Frau J. S., 34 Jahre alt, erkrankte nach Pfingsten mit Stechen in der Brust, Husten, Auswurf. Am 21. Juni machte sie ihre III. normale Entbindung durch, nach der eine Verschlimmerung eintrat. Am 23. August mußte sie wegen Thrombophlebitis am rechten Bein auf die chirurg. Abteilung aufgenommen werden. Dort am 26. August: rechts Oberlappenpneumonie mit Dämpfung und Bronchialatmen. Heftige Diarrhöen.

Status am 1. November 1907: Patientin mäßig kräftig gebaut, in letzter Zeit stark abgemagert. Leichte Somnolenz-Temperatur 39,1; Puls: 100, klein, weich, nicht dikrot. Auf Bauch und Brust einige zweifelhafte Roseolen. Zunge dick belegt auch an den Rändern. Lungen: R. Oberlappen ziemlich intensive Dämpfung, großblasige feuchte, stellenweise metallische Rasselgeräusche klingend. Herz: Systolisches Geräusch an der Spitze, keine Verbreiterung der Dämpfung. Leib: Meteorismus. Milz: nicht palpabel. Starke erbsbreiartige Durchfälle. — Urin enthält wenig Eiweiß; Diazoreaktion schwach positiv. Im Sputum massenhaft Tb. Im Stuhl werden keine Typhusbazillen nachgewiesen. Widal: (Ficker): Agglutination bei 1:200. Verlauf: Febris continua 39.0—40.0. Milz nie palpabel. Starke

Diarrhöen. Nach 5 Tagen deutliche Roseolen am Bauch. 6. November Widal: (Ficker): Agglutination stark 1:50—1:200, schwächer bei 1:800. Zunehmende Herzschwäche. Am 12. November 1907 trat Exitus ein. Die Sektion ergab nun: Chronische Lungentuberkulose, Cavernen in beiden Spitzen, adhaesive tbc. Pleuritis. Akuter Milztumor. Colloidstruma. Tuberkulose der Leber. Parenchymatöse Degeneration des Herzens. Endocarditis ulcerosa acuta. Ulcera tbc. intestinalia. Nephritis. Nirgends waren typhöse Veränderungen nachzuweisen. Eine bakteriologische Untersuchung der Organe wurde nicht vorgenommen.

Aus der Literatur wäre noch ein von Pechère (13) und Heger (13) beschriebener Fall zu erwähnen, dessen Krankengeschichte folgende ist:

Der Patient A. Gl. erkrankte am 9. September 1898 an einer lobären, zentralen Pneumonie. Am 16. Oktober ergab die Untersuchung Kollern in der Ileocoecalgegend, deutliche Milzschwellung, zahlreiche Roseolen und Widalsche Reaktion im Verhältnis 1:20 positiv. Es wurde die Diagnose auf Typhus gestellt, während die pneumonischen Erscheinungen zurückgegangen sind. Am 20. Krankheitstage wurden dann zum ersten Mal zahlreiche Kochbazillen mit Streptokokken und Pneumokokken nachgewiesen. Während der Zustand des Patienten sich bis dahin gehalten hatte, verschlimmerte er sich nun plötzlich. Das Fieber wurde unregelmäßig mit reichlicher Schweißabsonderung verbunden, zunehmende Asphyxie. Am 33. Krankheitstage trat der Exitus ein, nachdem in der letzten Zeit die Erkrankung das Bild einer akuten Miliartuberkulose geboten hatte.

Die Sektion ergab nun keine Anzeichen für Typhus: Die Payerschen Plaques zeigten keine Veränderung. In der unteren Hälfte des Dünndarms sind Miliartuberkel unter der Schleimhaut nachweisbar gewesen. Die Milz war vergrößert und bot das Aussehen einer Infektionsmilz dar.

Es wurde nun ein Stück von der Milz zerrieben und mit steriler Nährbouillon vermischt auf Agarplatten gesät. Es entwickelte sich eine große Zahl verschiedener Kolonien, darunter eine ganze Menge,

deren Aussehen dem Bilde der Coli- und Eberth'schen Bazillen entsprach. Die gewöhnliche Untersuchungsmethoden wie Kultur auf Milchzucker-Gelatine mit Lackmuskultur in peptonisiertem Wasser etc. ermöglichten dann, von diesen zahlreichen Kolonien auf sichere Weise einige authentische Kolonien des Eberthschen Bazillus zu isolieren. Ferner wurde die Agglutination mit Serum, das von einem immunisiertem Pferde und verschiedenen authentischen Typhusfällen herrührten auf die gewonnenen Typhuskulturen mit positivem Erfolg ausgeführt.

Es handelt sich also hier um einen Fall von Miliartuberkulose, bei dem gleichzeitig Infektion mit Bacterium typhi bestand. Die Agglutination, die, wie es scheint, übrigens nur bis 1:20 geprüft wurde, muß also wohl auf die Typhusinfektion bezogen werden.

Bei den beiden ersten Fällen hat es sich also gezeigt, daß eine Miliartuberkulose ein so hohes Agglutinationsvermögen zeigen kann, daß es unmöglich sein kann, auf serodiagnostischem Wege die Differentialdiagnose zu stellen.

Auf Grund dieser Fälle nun untersuchte ich, ob eventuell auch das Serum Tuberkulöser — mit Ausschluß der Miliartuberkulose — eine höhere Agglutinationswirkung auf Typhusbakterien hervorzurufen imstande sei.

Ich gehe zunächst auf die Ausführung meiner Untersuchungen ein.

Zu meinen Versuchen benutzte ich frische Typhusbouillonkulturen, wobei ich sorgfältig darauf achtete, daß die Kulturen gerade so alt waren, daß sich an sich keine Häufchen im mikroskopischen Präparat

fanden. Jede Kultur, die auch nur eine Andeutung von Häufchenbildung aufwies, wurde vom Versuch ausgeschlossen.

Ferner entnahm ich dem Patienten aus einer Fingerspitze etwa 2 ccm Blut. Dabei ging ich so vor, daß ich zuerst den Finger gründlich mit Äther reinigte. Nunmehr ließ ich den einen Arm des Patienten einige Minuten aus dem Bett herabhängen, um das Blut zu stauen. Darauf machte ich mit einer Lanzette zwei kleine Einstiche in den Finger und fing unter Drücken desselben in einem kleinen Probierröhrchen von etwa 10 mm Durchmesser die 2 ccm Blut auf. Den sich bildenden Blutkuchen löste ich mit einer sterilen Nadel von Glasrande ab und ließ es 24 Stunden im Eisschrank stehen. Ich stellte mir nun Verdünnungen von 1 : 1, 1 : 5, 1 : 10, 1 : 20, 1 : 30, 1 : 40 und 1 : 50 her, indem ich in einer graduierten Glasröhre bis zu den entsprechenden Teilstrichen das Serum aufsog und dann die entsprechende Menge physiologischer Kochsalzlösung nachsog. Nun brachte ich von dem Serum und den Verdünnungen je eine Platinöse voll auf ein Deckgläschen, wozu ich dann eine Platinöse der Typhuskultur brachte. Ich untersuchte so im hängenden Tropfen unter dem Mikroskop zuerst nach etwa $^1/_4$ Stunde und dann noch einmal nach einer Stunde, nachdem die Präparate inzwischen eine halbe Stunde im Brutofen bei 37,3° verweilt hatten. Als positiv sah ich die Agglutination noch an, wenn bei den Versuchen im einzelnen Präparat noch mehrere Häufchen mit etwa 4—6 Bakterien nachweisbar waren. Gleichzeitig hatte ich mir ein Kontrollpräparat jedesmal hergestellt, in dem ich eine Platinöse mit physiologischer Kochsalzlösung mit einer gleichen Menge der Typhus-

bouillonkultur mischte. Im Kontrollpräparat durften natürlich Zusammenballungen der Bakterien nicht vorkommen, wenn die Versuche brauchbar sein sollten. So starke Agglutinationen, daß sämtliche Bakterien agglutiniert wurden, wurden nie beobachtet.

Im Allgemeinen fielen auch die Beobachtungen, nachdem die Präparate der Brutofenwärme ausgesetzt waren, nicht wesentlich anders aus. Dies faßte ich so auf, daß durch die starke Vermehrung der Bakterien in der Brutwärme die noch etwa frei vorhandenen Agglutinine sich zu sehr verteilten, um zur Wirkung zu kommen.

Die Agglutinationsversuche von v. Behringscher Tuberkelbazillenemulsion durch das Serum Tuberkulöser, die ich gleichzeitig vornahm, stellte ich makroskopisch in kleinen Röhrchen an. Ich mischte die Emulsion mit der gleichen Menge Serums bzw. verdünnten Serums, so daß sich Verdünnungsverhältnisse von 1 : 1, 1 : 5, 1 : 10 etc. ergaben. Außerdem stellte ich mir einen Kontrollversuch her, indem ich die Emulsion mit physiologischer Kochsalzlösung im Verhältnis von 1 : 1 mischte. Die Röhrchen stellte ich dann in den Brutofen und ließ sie dort 24 Stunden. Klärten sich nun die Mischungen, indem es gleichzeitig zur Ausflockung kam, während in den Kontrollröhrchen keine Änderung eintrat, so waren die Versuche brauchbar d. h. positiv. Anderenfalls ließen sich die Versuche nicht verwerten.

Es wurden von mir im ganzen 30 Tuberkulöse der medizinischen Abteilung (Lungen- und Kehlkopfkranke) und 23 Tuberkulöse der chirurgischen Abteiteilung (Knochen- und Gelenktuberkulöse) untersucht. Von den letzteren hatten zugleich 2 Lungentuberkulose.

Die chirurgischen Fälle verdanke ich dem liebenswürdigen Entgegenkommen des † Herrn Geheimrat Dr. Schönborns und seiner H. Assistenten.

Es stellte sich nun heraus, daß die Typhusbakterien agglutiniert wurden im Verhältnis bis zu:

in	medizinischen	chirurg. Fällen
1 : 100	0	0
1 : 80	0	0
1 : 60	1	1
1 : 40	10	2
1 : 20	8	3
1 : 10	6	6
1 : 5	3	6
1 : 1	0	0
0	2	5

Bei der Vergleichung fällt sofort auf, daß von den medizinischen Fällen eine höhere Agglutination als von den chirurgischen erreicht wird. Von den ersteren agglutinieren von den 30 Fällen 11 höher als 1 : 40, dies wäre also etwa 33 %; von den chirurgischen dagegen zeigen nur 3 eine höhere Agglutination als 1 : 40, also nur etwa 8—9 %; ein chirurgischer Fall zeigt außerdem noch die Agglutination von 1 : 40, doch ist dieser mit Lungentuberkulose kompliziert. Es scheinen nach dem untersuchten Material bei der Lungentuberkulose mehr Agglutinine gebildet zu werden als bei der Knochen- und Gelenktuberkulose. Dieses würde auch übereinstimmen mit den Untersuchungen, die Liebermeister (9) auf dem Wiesbadener Kongreß für innere Medizin bekannt gab. Nach denselben findet man bei der Lungentuberkulose, „ohne daß es zur akuten Miliartuberkulose zu kommen braucht,

in den späteren Stadien intra vitam Tuberkelbazillen in der Blutbahn". Der Organismus der Tuberkulösen scheint nach Liebermeister demnach in den späteren Stadien der Erkrankung in viel weitergehendem Maße mit Tb durchseucht zu sein, als wir bisher annahmen. Dementsprechend werden dann auch mehr Antikörper in der Blutbahn kreisen.

Allerdings läßt sich ein Unterschied in der Bildung der agglutinierenden Stoffe zwischen den leichten und schweren Fällen kaum nachweisen, wie aus der folgenden Tabelle zu ersehen ist. Es agglutinieren bis zu:

	leichte Fälle der medizinischen Abteilung	schwere Fälle der medizinischen Abteilung
1 : 100	—	—
1 : 80	—	—
1 : 60	1	0
1 : 40	2	8
1 : 20	3	5
1 : 10	2	4
1 : 5	0	3
1 : 1	0	0
0	1	1
	9	21

Von den 9 leichten Fällen agglutinierten $^1/_3$ über 1 : 40; von den 21 schweren tun es 8, also etwa verhältnismäßig ebensoviele.

Die chirurgischen Fälle lassen sich hier einer Beurteilung der Schwere ihrer Erkrankung nicht unterziehen.

Wie verhielt sich nun die Agglutination der Tuberkelbazillenemulsion durch das Serum derselben Fälle? Von den 30 Fällen der medizinischen Abteilung zeigten 20 überhaupt keine Agglutination, 8 taten es im Verhältnis von 1:10 und 2 im Ver-

hältnis von 1:5. Es kam also in 33^1_3 % zur Agglutination. Vergleicht man die agglutinierende Wirkung des Serums gegen Typhusbakterien und Tuberkelbazillenemulsion, so findet man, daß keineswegs eine starke agglutinierende Wirkung in einem Falle auch eine solche im anderen bedingt, wie ein Blick auf die Tabelle zeigt:

Nr.	Fall	Stadium	Komplikationen	Agglutinationshöhe gegen Typhusbakterien	gegen Tb-emulsion
1	F	I	—	1:5	0
2	B	II	—	0	0
3	W	III	—	1:20	1:10
4	D	III	Kehlkopftuberk.	1:40	0
5	S	III	Kehlkopftuberk.	1:20	0
6	S	III	—	1:40	1:10
7	M	III	Darmtuberk.	1:20	1:5
8	W	II	—	1:20	1:10
9	G	II	—	1:5	0
10	K	III	Kehlkopftuberk.	1:40	0
11	D	III	Kehlkopftuberk.	1:10	1:5
12	M	I	—	1:40	0
13	St	I	—	1:10	1:10
14	K	II	—	1:40	0
15	B	II	—	1:10	0
16	L	I	—	1:10	0
17	H	I	—	1:60	0
18	W	II	Kehlkopftuberk.	1:40	0
19	F	II	Kehlkopftuberk.	1:5	1:10
20	Sch	I	—	1:20	1:10
21	B	II	—	1:40	0

Nr.	Fall	Stadium	Komplikationen	Agglutinationshöhe gegen Typhusbakterien	gegen Tb-emulsion
22	H	I	—	1:20	0
23	K	II	Kehlkopftuberk.	1:20	0
24	H	I	Brustfellentzünd.	1:40	1:10
25	S	II	—	1:40	0
26	H	II	Kehlkopftuberk.	1:10	0
27	H	I	—	1:40	1:10
28	U	II	—	1:10	0
29	Schw	II	—	0	0
30	H	I	—	1:20	0

Die 23 chirurgischen Fälle zeigten dagegen 12mal Agglutination der Tuberkelbazillenemulsion, 11mal nicht, was etwa 50 % entspräche. Von den 12 Fällen agglutinierten 9 im Verhältnis von 1 : 5 und im Verhältnis von 1 : 10. Daß ein größerer Prozentsatz der chirurgischen Fälle zu agglutinieren vermag, ist vielleicht damit zu erklären, daß diese Fälle leichtere Erkrankungen sind als die medizinischen Fälle. Bei leichteren tuberkulösen Kranken hat man ja auch bisher schon ein höheres Agglutinationsvermögen der Tuberkelbazillenemulsion nachgewiesen als bei Schwerkranken. Sonstige Beziehungen bestehen nicht.

Ich versuchte ferner Beziehungen zu gewinnen zwischen der Dauer des Leidens und den Agglutinationsverhältnissen der Typhusbakterien. Bei der Vergleichung der Fälle ergab sich aber kein Zusammenhang weder für die der medizinischen noch der chirurgischen Abteilung. Auch bei der Agglutination der Tuberkelbazillenemulsion ist die Verteilung eine so

ungleiche über die verschiedenen Zeiträume, daß man keine diagnostisch verwertbaren Ergebnisse bekommt. Es ergibt sich also nur, daß die Agglutinine im menschlichen Körper durch den Tuberkelbazillus weder für den fremden Typhusbazillus noch für die spezifische Tuberkelbazillenemulsion in einer bestimmten Zeit in gesetzmäßiger Weise gebildet werden.

Weitere Nachforschungen, die sich hauptsächlich auf die Bildung von Agglutininen bei verschiedenen Körpertemperaturen — normale oder fieberhafte — Tuberkulöser erstreckten, führten ebenfalls zu keinem Resultat. Hier war weder bei den Kranken der medizinischen noch der chirurgischen Abteilung ein Einfluß zu merken, ob sie hohes oder niedriges Fieber hatten, oder ob sie ständig, zeitweise oder nie fieberten oder ob sie an Nachtschweißen oder nicht an denselben litten.

An 26 medizinischen Fällen konnte ich dann noch Vergleiche anstellen, die sich darauf bezogen, ob diejenigen Patienten eine höhere Agglutinationsfähigkeit ihres Serums gegen bacterium typhi zeigten, die Injektionskuren mit Kochschem Tuberkulin durchgemacht hatten. Von den 26 Fällen hatten sich aber nur 8 der Kur unterzogen, 2 hatten wegen Fiebersteigerung die Kur wieder abbrechen müssen. Man kann hier die 8 Fälle den anderen 18 gegenüberstellen. Von den 8 Fällen nun agglutinierten 4 im Verhältnis von 1 : 40 d. h. 50 %; von den 18 dagegen nur 7, d. h. etwa 33 %. Es scheint also, als ob durch eine Tuberkulinkur die agglutinierende Kraft des Serums gesteigert wird. Doch können wir diese Angabe bei dem relativ geringen Zahlenmaterial nur mit Vorsicht machen. Es agglutinierten mit Typhusbakterien bis zu:

	mit Injektion	ohne
1:100	—	—
1:80	—	—
1:60	—	1
1:40	4	6
1:20	1	6
1:10	1	3
1:5	1	—
1:1	—	—
0	1	2
	8	18

Von den 8 Fällen, die mit Tuberkulin injiziert wurden, zeigten 5 keine Agglutination der Tuberkelbazillenemulsion. 1. Fall (1 : 40) die von 1 : 10, 2. Fall (1 : 20) die von 1 : 10, 3. Fall (1 : 5) ebenfalls die von 1 : 10.

Da nun eine besondere Beziehung für tuberkulöse Erkrankung zwischen dieser und dem Lebensalter der Patienten besteht, so forschte ich nach, ob nicht etwa auch Beziehungen zwischen dem Alter und den Agglutinationsverhältnissen beständen. Nach Strümpell (15) kommt die Lungentuberkulose am häufigsten im jugendlichen Alter etwa zwischen den 18ten und 30sten Jahren vor. Nach dem 40sten Lebensjahre wird sie in ihren ausgesprochenen rascher fortschreitenden Formen seltener. Die im höheren Alter auftretenden Lungentuberkulosen sind aller Wahrscheinlichkeit nach einfache Inhalationstuberkulosen, die wenig Neigung zeigen, sich weiter auszudehnen. Hier dürfte dementsprechend vielleicht angenommen werden, daß sich wenig Agglutinine bilden, während es im jüngeren Alter zu stärkerer

Bildung derselben kommt. Was läßt sich nun aus dem untersuchten Material schließen? Es agglutinierten im Verhältnis bis zu:

im Alter zwischen	18—30		31—40		41 u. darüber	
	med.	chir.	med.	chir.	med.	chir.
1 : 100	—	—	—	—	—	—
1 : 80	—	—	—	—	—	—
1 : 60	1	—	—	—	—	1
1 : 40	8	2	2	—	1	—
1 : 20	5	0	—	—	2	—
1 : 10	2	1	1	—	1	2
1 : 5	1	5	—	2	1	—
1 : 1	0	0	—	—	—	—
0	1	1	1	2	—	2

Ich konnte zu diesen Vergleichen das Material von 27 Lungenkranken und 19 chirurgisch Tuberkulösen verwerten. Von den Lungenkranken im Alter von 18 bis 30 Jahren hatten 8 die Fähigkeit, über 1 : 40 zu agglutinieren und 1 über 1 : 60. Dies bedeutet für die medizinischen Fälle $33^1/_3\,\%$. Außerdem hatten noch 2 im Alter zwischen 31—40 das Agglutinationsvermögen bei 1 : 40. Die chirurgischen Sera verhielten sich dagegen anders: von den 19 Fällen konnten nur 2 von 18—30 Jahren über 1 : 40 agglutinieren = $10\,\%$; über 31 Jahre noch einer. Auch über 1 : 20 agglutinieren mehr medizinische als chirurgische Kranke. Es scheint danach, als ob in dem Alter von 18—30 Jahren bei tuberkulösen Lungenkranken es zu einer Steigerung von Agglutininen im Körper kommt, die auf das Typhusbakterium zu wirken vermögen. Die Wirkung ist bei den lokalisiert erkrankten Fällen der chirurgischen Abteilung wenig hervortretend.

Vergleichen wir, wie sich die Agglutinationen der Tuberkelbazillenemulsion dem Serum der Tuberkulösen gegenüber verhalten. Es agglutinierten die Tuberkelbazillenemulsion

im Alter zwischen	18—30		31—40		41 u. darüber	
	med.	chir.	med.	chir.	med.	chir.
1:20	—	—	—	—	—	1
1:10	3	1	2	1	2	—
1:5	2	5	0	1	—	2
0	12	6	2	3	3	2

Hier ist zu konstatieren, daß im Alter von 18 bis 30 Jahren die chirurgischen Fälle zahlreicher als die medizinischen agglutinieren, denn von 17 Lungenkranken haben nur 5 eine Agglutination von 1 : 5 und darüber, während die anderen in 6 Fällen von 12 Agglutination zeigen. Die Fälle über 30 Jahre lassen wegen ihrer geringen Anzahl keine Schlüsse zu.

Wir kommen nun noch zur Erörterung der Frage, ob die Agglutinine für die Typhusbakterien durch die Tuberkelbazillen selbst oder durch die Bakterien einer Mischinfektion gebildet werden. Bekanntlich können durch Staphylokokken, die ja auch bei Mischinfektionen auftreten, Typhusagglutinine im Tierkörper gebildet werden (Stern und seine Schüler, Lüdke). Die Tatsache jedoch, daß es bei unseren Untersuchungen nicht ausschließlich oder besonders die schweren und fieberhaften Fälle waren, die agglutinierten, spricht nicht für die Bildung der Agglutinine durch Mischinfektion. Eine Mischinfektion wird überhaupt bei Phthisis als verhältnismäßig sehr selten angenommen, am ehesten noch gegen Ende der Erkrankung (Canon 1).

Um die Frage experimentell zu entscheiden, haben Lüdke und Rostoski Kaninchen mit Tuberkelbazillen einerseits und Tuberkelbazillen und Staphylokokken anderseits infiziert und die Agglutinationskraft des Serums geprüft. Es gelang jedoch nicht, bei den Versuchstieren durch die Injektionen Typhusagglutinine zu erzeugen, weshalb die Untersuchungen nicht publiziert wurden.

Als wichtigste Ergebnisse meiner Arbeit fasse ich noch einmal folgendes zusammen:

Bei der Miliartuberkulose findet man bisweilen eine ziemlich hohe Agglutinationskraft des Serums für Typhusbakterien, auch wenn eine gleichzeitige Typhusinfektion durch bakteriologische Untersuchung des Blutes und der Organe sicher auszuschließen ist. Ich konnte 2 solcher Fälle mit einem Agglutinationstiter von über 1 : 100 mitteilen.

Das Serum Tuberkulöser zeigt im allgemeinen eine höhere Agglutinationskraft für Typhusbakterien als das Serum anderer Personen und zwar unabhängig von seiner agglutinierenden Wirkung für Tuberkelbazillenemulsion.

Durch eine Tuberkulinkur scheinen die Typhusagglutinine im Blute Tuberkulöser zuzunehmen.

Irgendwelche Beziehungen zwischen Agglutininen und Schwere der Fälle, Fieber, Alter ließen sich nicht gewinnen.

Daß die Typhusagglutinine bei der Tuberkulose durch Mischinfektion und nicht durch die Infektion mit dem Tuberkelbazillus selbst entstehen, ist nicht wahrscheinlich.

Zum Schlusse meiner Arbeit fühle ich mich veranlaßt, Herrn Geh. Rat Prof. Dr. von Leube für die gütige Übernahme des Referates meinen verbindlichsten Dank auszusprechen. Insbesondere aber erfülle ich die angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. Rostoski für die Anregung zu dieser Arbeit und für die mir stets in liebenswürdigster Weise erteilten Ratschläge meinen Dank abzustatten.

Literatur.

1. Canon: Die Bakteriologie des Blutes bei Infektionskrankheiten.
2. Eckhardt: Münchener med. Wochenschrift 1902, Nr. 27.
3. Grünbaum: Über den Gebrauch der agglutinierenden Wirkung vom menschlichen Serum für die Diagnose des Abdominaltyphus.
4. Joachim: Zur Frage der Gruber-Widalschen Reaktion bei Icterus: Wiener klin. Wochenschrift 1903, Nr. 35.
5. Köhler: Münch. med. Wochenschr. 1903, Nr. 32.
6. Kasel: Beiträge zur Lehre der Gruber-Widalschen Serumdiagnose des Unterleibstyphus.
7. Lüdke: zitiert nach Rostoski „Die Serumdiagnostik".
8. Lommel: Eine Fehldiagnose auf Grund der Gruber-Widalschen Reaction bei Puerperalfieber. Münch. med. Wochenschr. 1902, S. 314.
9. Liebermeister: Über die Verbreitung der Tuberkelbazillen in den Organen der Phthisiker. Verhandlungen des Kongresses für Innere Medizin. XXIV. Kongreß. Wiesbaden 1907.
10. Marini: La siero-reazione nella tuberculosi. Zit. nach Referat des Biochemischen Zentralblattes Nr. III, 1904/05, Nr. 1279.
11. Megele: Münch. med. Wochenschr. 1903. Nr. 14.
12. Pechère et Heger: „Séro-diagnostic de Widal positif dans un cas mortel de tuberculose aiguë avec autopsie" par MM le Dr. V. Pechère et Heger. Journal Médical de Bruxelles Nr. V, 1899.
13. R. Stern: Über den Wert der Agglutination für die Diagnose des Abdominaltyphus.
14. Rostoski: Die Serumdiagnostik. Würzburger Abhandlungen.
15. Strümpell: Spec. Pathologie u. Therapie. Bd. I, S. 368.
16. Zupnik: Münch. med. Wochenschr. 1902, Nr. 31.

Lebenslauf.

Ich, Fritz Bredow, anhaltinischer Staatsangehörigkeit, bin am 23. April 1880 zu Vietz bei Landsberg an der Warthe als Sohn des Apothekers Richard Bredow in Vietz geboren. Nach Besuch der Vorschule des Herzoglichen Karlsgymnasiums in Bernburg und des Karlsgymnasiums selbst und des städtischen Gymnasiums zu Neuhaldensleben erwarb ich mir am 13. September 1900 das Reifezeugnis in Neuhaldensleben. Am 1. Oktober 1900 trat ich als Einjährig-Freiwilliger bei dem Grenadierregiment „Kronprinz" ein und genügte bis zum 31. März 1901 der ersten Hälfte meiner Dienstpflicht. Bereits dieses wie die beiden nächsten Semester studierte ich in Königsberg (1900/01—1901/02). Die beiden nächsten Semester (1902—1902/03) studierte ich in Leipzig, wo ich am 19. Februar 1903 die ärztliche Vorprüfung bestand. Von den klinischen Semestern konnte ich im ersten Jahr nur einen geringen Teil für mein Studium verwenden, da ich wegen eines tuberkulösen Lungenleidens Heilung in Hohenhonnef a/Rh. und in Davos suchen mußte. Während dieser Zeit war ich in Halle a/S. immatrikuliert. Nach Wiederherstellung meiner Gesundheit studierte ich der Reihe nach in Freiburg (1904), Halle (1904/05), Heidelberg (1905) und Würz-

burg (1905/06—06/07). In Würzburg beendete ich am 13. März die ärztliche Prüfung. Während des Monats April arbeitete ich als Medizinalpraktikant an der Königlichen Universitätsaugenklinik in Würzburg. Am 30. April 1907 wurde ich als Arzt approbiert. Seit dem 1. Mai 1907 bin ich als Assistenzarzt an der Dr. Bockenheimerschen Klinik in Frankfurt a/M.-Sachsenhausen.

Meine Arbeit habe ich unter der Leitung des Herrn Prof. Dr. Rostoski verfaßt.